

© О. М. Семенюта

Медичний центр «Авіценна», Мелітополь

## ДІАГНОСТИЧНІ ТРУДНОЩІ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ АНОВУЛЯТОРНОМУ БЕЗПЛІДДІ

ДІАГНОСТИЧНІ ТРУДНОЩІ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ АНОВУЛЯТОРНОМУ БЕЗПЛІДДІ. Загалом проведено ретроспективне дослідження 581 клінічного випадку безпліддя за 2000–2014 роки. Частка пацієток ( $n=175$ , 30,8 %) мала попередні обстеження та невдалий досвід обстеження і лікування. Встановлено, що найбільш часто діагностичні труднощі спостерігаються при комбінованому ановуляторному безплідді змішаного генезу (59,4 % від загальної кількості розходжень діагнозу). Проаналізована відповідність алгоритму діагностичного пошуку вимогам чинного клінічного протоколу та міжнародних стандартів. Обговорюється доцільність лікування пацієток з комбінованим ановуляторним безпліддям виключно на базі спеціалізованих медичних центрів, що мають достатній рівень лікарів-спеціалістів з гінекологічної ендокринології і технічного оснащення для проведення необхідних клініко-лабораторних та клініко-інструментальних діагностичних досліджень.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ АНОВУЛЯТОРНОМ БЕСПЛОДИИ. Проведено ретроспективное исследование 581 клинического случая за 2000–2014 годы. В 175 (30,8 %) случаях выявлены различные отклонения от рекомендованных протоколов. Установлено, что наиболее часто (59,4 %) диагностические трудности наблюдаются при комплексном ановуляторном бесплодии. Проанализировано соответствие алгоритма диагностического поиска требованиям действующего клинического протокола и международных стандартов. Обсуждается целесообразность лечения пациенток с многофакторным ановуляторным бесплодием исключительно на базе специализированных медицинских центров, имеющих достаточный уровень врачей-специалистов по гинекологической эндокринологии и технического оснащения для проведения необходимых клинико-лабораторных и клинико-инструментальных диагностических исследований.

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AT INPOLYCAUSAL ANOVULATORY INFERTILITY. A retrospective study of 581 clinical cases was conducted for 2000-2014 years. There was found that the most frequently diagnostic difficulties observed in anovulatory infertility with multivariate mixed genesis. There was analyzed matching algorithm for diagnostic work with current clinical protocols and international standards. We discussed the feasibility of treating patients with anovulatory infertility with multifactorial genesis should be conducted solely on the basis of specialized medical centers, having sufficient medical specialists of Gynecological Endocrinology and technical equipment necessary for the clinical laboratory and instrumental diagnostic tests.

**Ключові слова:** безпліддя, ановуляція, діагностика.

**Ключевые слова:** бесплодие, ановуляция, диагностика.

**Key words:** infertility, anovulation, diagnosis.

**ВСТУП.** У структурі жіночої безплідності ановуляторне безпліддя має тенденції до поширення в популяції, із залученням у патогенез порушень овуляції надлишкового синтезу андрогенів та пролактину. Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) становить від 0,6 до 20 % жіночої безплідності та є основною причиною його ендокринної форми. А серед пацієток, які звернулися для оперативного лікування з приводу безплідності, його частка сягає навіть 30 % [1, 3]. Але ановуляція, обумовлена СПКЯ, перестала бути єдиним «синдромом гіперандрогенії непухлинного генезу», а нерідко поєднується з порушеннями секреції пролактину, гормонів щитоподібної залози та іншими ендокринними порушеннями [1, 4, 5]. Таким чином значної ролі набувають комбіновані ендокринні порушення. Гіперпролактинемія порушує синтез ФСГ, ЛГ та стимулює гіперандрогенну активність ендокринних систем і, таким чином, сприяє розвитку та прогресу ановуляторного непліддя. Постійна гіперпролактинемія, наприклад, нерідко є супутником недостатності функції щитоподібної залози (навіть для випадків субклінічного гіпотиреозу) [5]. Ефективність застосування різних методик лікування у безплідних хворих із полікістозними яєчниками коливається у значних межах, що свідчить про патогене-

тичну неоднорідність категорії хворих із комбінованим ановуляторним безпліддям та відсутність точних критеріїв диференційованого підходу до застосування окремих видів лікування.

При лікуванні комбінованого ановуляторного безпліддя залишаються не вирішеними питання, в яких випадках рекомендувати медикаментозне лікування, в яких – хірургічне, як довго продовжувати консервативну терапію, та якою є оптимальна етапність консервативної і хірургічної індукції овуляції. На жаль, незважаючи на суттєвий поступ у розвитку діагностичних технологій, комбіноване ановуляторне безпліддя залишається одною з найбільш складних для діагностики нозологій [1, 5, 6].

Об'єктивними причинами діагностичних труднощів є недостатність наукових даних про суть і механізми патологічного процесу або ж відсутність можливості проведення сучасних спеціальних досліджень, іноді – неможливість отримання консультацій фахівців. До суб'єктивних причин труднощів у діагностиці належать: неповнота зібраного анамнезу; недостатне або запізнє обстеження хворого; відсутність даних спеціальних методів обстеження (або небажання лікаря) при можливості їх отримання; недостатня кваліфікація ліка-

ря; переоцінка можливостей застосування спеціальних методів обстеження та абсолютизація діагнозу фахівця-консультанта [7].

Метою даного дослідження була оцінка причин діагностичних труднощів у жінок з комбінованим ановуляторним безпліддям.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Ретроспективне дослідження проведене шляхом аналізу медичних карт пацієнток, що перебувають на амбулаторному лікуванні з приводу безпліддя у медичному центрі «Авіценна» (м. Мелітополь, Запорізька область), які стосувалися як власних обстежень і досліджень, так і ретельно вивченого анамнезу та доступних документів із обстеженнями пацієнток на попередніх етапах лікування.

Глибина ретроспективного пошуку – 15 років (з 2000 по 2014 рр.). Загалом проаналізовано 581 карту, внаслідок проведеного аналізу сформовано такі клінічні групи:

I (основна) група – пацієнтки з комбінованим ановуляторним безпліддям (КАБ) (загальна чисельність – 204 особи), в тому числі

IA група – хворі із комбінацією СПКЯ та наднирковою гіперандрогенією (НГА) (n=134, або 65,7 %);

IB група хворі з СПКЯ у поєднанні з гіперпролактинемією (n=48, 23,5 %);

IC група – хворі з СПКЯ у поєднанні з ГПЛ та гіпотиреоїдними станами (n=22, або 10,8 %);

II група (група порівняння), у яку увійшли хворі із монокаузальним ановуляторним безпліддям (загальна чисельність – 377 осіб):

IIA – хворі з ізольованим перебігом СПКЯ (n=286 або 75,86 %);

IIВ група – хворі з первинною функціональною гіперпролактинемією (n=91, або 24,14 %).

Всі пацієнтки підлягали ретельному обстеженню: вивчались скарги, прояви, проводилась оцінка клінічних проявів гіперандрогенії (ГА), підрахунок гірсутного числа за шкалою Ferriman-Gallwey, аналізувалась інтенсивність *acne vulgaris*, розвиток молочних залоз, формування соска, пігментація ареол, та присутності секретів рідини з соска, огляд щитоподібної залози. Потім виконують фізикальне обстеження, що включає розрахунок індексу маси тіла, вимірювання об'єму талії, обсягу стегон, розрахунок відношення об'єму талії до об'єму стегон, стандартний гінекологічний огляд та необхідні інструментальні обстеження.

Вже за результатами первинного обстеження було встановлено наявність симптомів КАБ (прояви ГА, скарги та прояви патології ЦЗ, лакторей тощо), що одразу ж потребувало застосування відповідного діагностичного алгоритму із включенням до плану поглибленого гормонального обстеження, яке у чинному протоколі рекомендується як «додаткове». СПКЯ діагностували відповідно до критеріїв робочої групи Роттердамського консенсусу (2003 рік) на підставі наявності двох з вищезазначених симптомів – хронічної оліго- та ановуляції, клінічних та біохімічних показників гіперандрогенії оваріального генезу та двобічної кістозної дегенерації яєчників за даними трансвагінального УЗД [8].

Пацієнткам з гіперпролактинемією було проведено дворазове визначення пролактину у сироватці

крові. Для виключення пухлин гіпофіза та гіпоталамічних синдромів проводили рентгенографію та магнітно-резонансну томографію головного мозку. Обов'язково проводили трансвагінальне ультразвукове УЗД та вивчали рівень гормонів щитоподібної залози. Обстеження рівня гормонів у сироватці крові проводилося методиками ІФА (Roche Diagnostics Hitachi 917, Швейцарія) та імунохемилюмінесцентним методом (Roche Diagnostics Elecsys 2010, Швейцарія). За потреби проводили гормональні функціональні проби, зокрема прогестероновий тест (Дюфастон, Solvay Pharma, Німеччина), дексаметазонавий тест та пробу з АКТГ (Сінактен-депо, Ciba-Heigi, Індія) [9].

Із усієї маси амбулаторних карток нами було відібрано 175 (30,8 %) випадків, які звернулися до медичного центру «Авіценна» після попереднього обстеження та лікування в інших медичних закладах I та II рівнів надання медичної допомоги.

У якості одиниці спостереження вибрано розходження між попереднім та кінцевим діагнозом. Оцінювали відповідність програми обстеження пацієнток на попередніх етапах чинному клінічному протоколу, термін обстеження, адекватність застосованої терапії клінічному статусу.

Визначення вірогідності розходжень між порівнюваними групами або підгрупами по частотах окремих клінічних показників або виходів проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь та поправки Бонфероні для множинних порівнянь із контрольною групою. Статистична обробка проведена на програмному комплексі STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) [10].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** При оцінці медичної документації встановлено, що у безплідних хворих мають місце як оваріальні (СПКЯ), так й інші ендокринні порушення. При цьому у 155 випадках з 175 (88,6 %) при яких зверненню до МЦ «Авіценна» передували епізоди обстеження та лікування в інших лікувально-профілактичних закладах, були зареєстровані ті чи інші відхилення від рекомендованого клінічного протоколу на попередніх етапах діагностичного пошуку. Подальший аналіз показав, що значна кількість діагностичних труднощів на етапі, що передував зверненню у спеціалізований медичний центр, стосувалася змішаних форм СПКЯ, що проявлялось у вигляді комбінованого ановуляторного безпліддя (КАБ) – загальне число таких хворих сягало 92. Це становить 59,4 % від загального числа випадків відхилення від чинного клінічного протоколу.

Проведений аналіз призначення лабораторних та інструментальних досліджень дозволив нам виявити деякі недоліки діагностичного процесу (рис. 1, 2). Треба відзначити, що загалом не проводиться належним чином оцінка клінічних проявів та шкірних проявів ГА (гірсутизм, акне, облісіння), оцінки розвитку молочних залоз та присутності секретів рідини з соска. Немає переконливих даних про фізикальне обстеження, розрахунок індексу маси тіла вимірювання об'єму талії, обсягу стегон. У 45 % хворих гормональні дослідження проводяться без належних на те підстав, в різні фази циклу і безсистемно.

При обстеженні та лікуванні дуже часто, у 155 випадках із 175 (88,6 %) порушувались стандарти об-

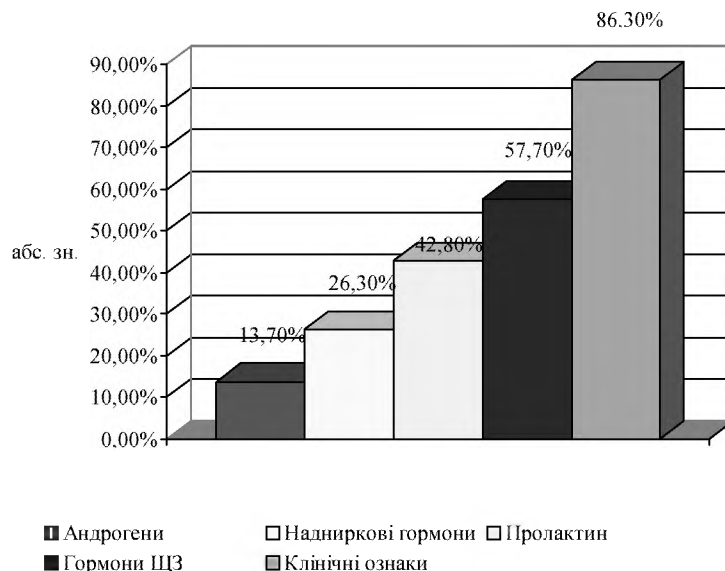


Рис. 1. Недостатній обсяг обстеження (n=175).

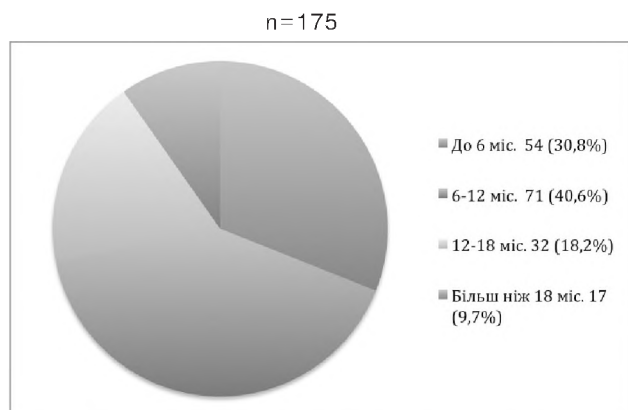


Рис. 2. Тривалість обстеження, абс. к-сть (%).

стеження (навіть деколи ігнорувалось проведення трансвагінального УЗД). За даними ретроспективного аналізу, у 65,2 % (101 випадок) лікарі не призначали обстеження гормонів щитоподібної залози, навіть при клінічних ознаках гіпотиреозу, не проводили обстеження рівня та фракцій андрогенів (або ж призначали застарілі методики – «добовий аналіз на 17-КС сечі») у 24 випадках (15,4 %) та не коригували прояви гіперандрогенії у пацієнток.

Не призначали аналізу крові на пролактин у 75 пацієнток (48 %), тому достатньо часто діагностичні труднощі виникали при наявності у пацієнток комбінації ПКЯ та гіперпролактинемії, а також у хворих з ізольованою гіперпролактинемією. У кожній другій жінки з високим вмістом пролактину на етапі, що передував зверненню до спеціалізованого медичного центру, рівень пролактину та тиреоїдний статус не визначався. Не були досліджені гормони щитоподібної залози у 101 пацієнтки (65,2 % випадків). Все це разом не дозволяє отримати достатню інформацію для встановлення діагнозу, з одного боку, а з іншого – призводить до великих часових і фінансових витрат (рис. 1).

У 2 (1,1 %) жінок, що ніколи не вагітніли, по декілька разів призначали (і проводили) метросальпінгографію без аналізу еякуляту партнера, що в сучасних умовах є неадекватним засобом діагностики стану функції маткових труб.

Найбільш прикриття для хворих на непліддя є затягнуте обстеження (визначено у 121 пацієнтки, тобто у 69,1 % випадків), яке є результатом відсутності чіткого плану та системи в призначеннях. Світова практика свідчить, що зазвичай для постановки діагнозу у жінок з безпліддям потрібно від трьох до шести місяців, однак літературні дані щодо оптимальної тривалості обстеження є суперечливими. Втім, у 71 із 175 пацієнток (40,6 %) тривалість обстеження склала більше 6 місяців, а у 32 (18,2 %) жінок – більше року. Ще у 17 (9,7 %) випадків тривалість обстеження була більшою за 18 місяців і тільки у 54 пацієнток (30,8 %) тривалість обстеження була менша за 6 місяців (рис. 2).

Внаслідок невірної оцінки ендокринного стану пацієнток необґрунтовано застосовувалися агресивні схеми стимуляції овуляції гонадотропінами 11 випадків (6,3 %), та проводилися оперативні втручання за застарілими методиками (резекція яєчників) – у 13 випадках (7,4 %), після яких часто виникають додаткові чинники безпліддя (злуковий процес органів малого таза). Часто, у 15,4 % випадків, у таких пацієнток також застосовувалися тривалі схеми лікування урогенітальної інфекції (без підтвердження наявності такої інфекції адекватними сучасними методами діагностики).

Помилковим ми вважаємо призначення стимуляції овуляції клостилбегітом без сонографічного фолікуломоніторингу у 4 пацієнток (2,3 %), що не дозволяє адекватно контролювати ефективність дії КЦ та загрожує втратою контролю при можливих ускладненнях (гіперстимуляція яєчників).

В 11 (6,3 %) проаналізованих випадків пацієнткам впродовж 6 місяців необґрунтовано призначали синтетичні прогестини у другій фазі циклу з метою відновлення менструального циклу. При цьому ігнорувалася

та обставина, що гестагени (прогестини) пригнічують утворення гіпофізом гонадотропних гормонів, а отже гальмують овуляцію. За нашими спостереженнями, при подібному тривалому призначенні синтетичних прогестинів розвивається гіпоплазія матки (в однієї пацієнтки тіло матки зменшилося до 35 мм). Невиправданою є й практика тривалого призначення КОК, яка реєструвалася у 15 (8,6 %) хворих на попередньому етапі. Лікарі, що вживали такий підхід до терапії, вочевидь розраховували на *rebound effect*, невірно оцінюючи прийнятні терміни гормонального лікування.

Суттєві діагностичні труднощі спостерігалися й щодо жінок з синдромом виснаження яєчників – невірний діагноз був виставлений на етапах, що передували зверненню до спеціалізованого медичного центру у всіх 5 пацієнок з подібною патологією. Цей патологічний симптомокомплекс включає вторинну аменорею, безпліддя, вегето-судинні порушення у жінок молодше 38 років з нормальною менструальною і репродуктивною функцією в минулому. Знижена функція яєчників обумовлює виражену стійку гіпоестрогенію з відповідними клінічними проявами. Гормональні дослідження свідчать про різке зниження функції яєчників: рівень естрадіолу практично відповідає рівню вмісту цього гормону у молодих жінок після оварієктомії. Рівень гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ) різко підвищений (вторинна гіпергонадотропна аменорея). Гінекологічне та додаткові методи дослідження виявляють значне зменшення матки і відсутність антральних фолікулів у яєчниках, різке стоншення слизової

оболонки матки при вимірюванні «М-еха» ендометрія. Для поглибленого вивчення функціонального стану яєчників використовують гормональні проби. Проба з гестагенами – завжди негативна, проба з циклічним призначенням естрогенів (I фаза) і гестагенів (II фаза) супроводжується менструальноподібною реакцією через 3–5 днів після завершення проби і значним поліпшенням загального стану.

При аналізі причин подовження обстеження з'ясувалося, що у 19 (10,8 %) пацієнок мала місце недостатня персональна комплаєнтність до вимог лікаря.

Крім того, при аналізі клінічної інформації ми зіткнулися з тим, що нерідко без достатніх підстав пацієнткам призначалися діагностичні дослідження повторно або тільки у зв'язку з основним захворюванням (скаргами) при недостатній увазі до супутніх хвороб. Нарешті, вкрай недостатня увага приділялася можливостям сучасних відеоендоскопічних методів діагностики і лікування – не було своєчасно призначено відеоендоскопічне обстеження у 31 пацієнтки (17,7 %), якій було показано лапароскопічне обстеження, а 10 (5,7 %) із них була показана одночасно й гістероскопія.

Таким чином, з огляду на складність патогенезу багатофакторного безпліддя та матеріально-технічні обмеження на рівні первинної та вторинної ланки медичної допомоги, особливо у сільській місцевості, проблема діагностичних труднощів залишається актуальною. Слід зазначити, що чинний протокол (рис. 3) не передбачає обов'язкового обстеження з визна-

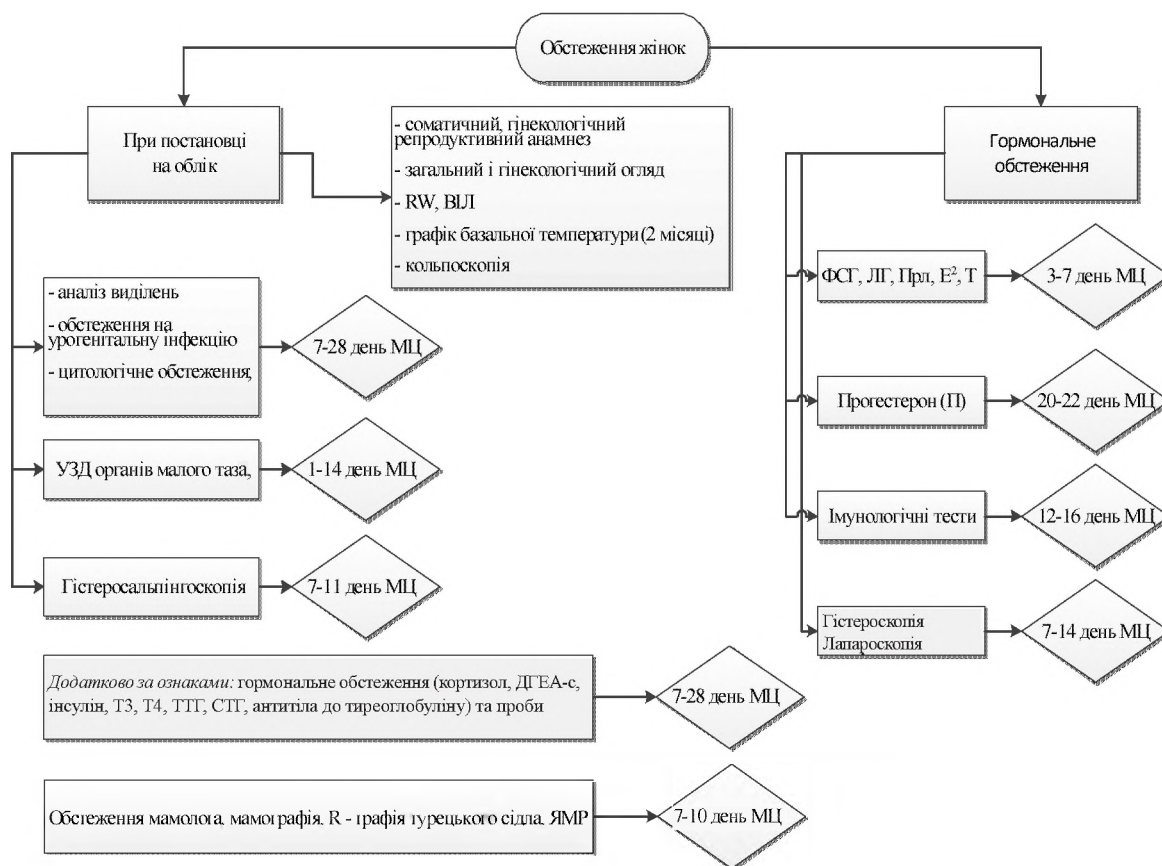


Рис. 3. Алгоритм діагностичного пошуку, регламентований чинним клінічним протоколом [11].

ченням функціонального статусу щитоподібної залози та андрогенів у хворих на безпліддя. Так само він не містить рекомендацій щодо застосування функціональних проб для оцінки рівня ураження системи ендокринної регуляції.

На нашу думку, обстеження та лікування пацієнток з багатофакторним безпліддям повинні проводитися на базі спеціалізованих медичних центрів, які мають достатній рівень лікарів-спеціалістів з гінекологічної ендокринології і достатній рівень технічного оснащення для проведення необхідних клініко-лабораторних та клініко-інструментальних діагностичних досліджень. Більш уважне та ретельне обстеження анамнезу, морфотипу та клінічних даних огляду пацієнтки надає висновок про наявність симптомів КАБ та дозволяє розробити обґрунтований діагностичний алгоритм із включення до плану поглибленого гормонального обстеження, яке у чинному протоколі рекомендують як «додаткове». Цей діагностичний крок підвищує оцінку ендокринних та метаболічних порушень у жінок з комбінованим ановуляторним безпліддям та значно скорочує час обстеження та планування лікування.

**ВИСНОВКИ.** 1. На попередніх етапах звернення за медичною допомогою з приводу безпліддя неадекватна оцінка клінічних проявів гормональних пору-

шень та невідповідність програми діагностичного пошуку вимогам чинних клінічних протоколів спостерігається у 88,6 % жінок, з них більшість (59,4 %) складають пацієнтки з комбінованим ановуляторним безпліддям.

2. У 69,1 % випадків тривалість діагностичного обстеження у жінок з ановуляторним безпліддям перевищує оптимальні рівні (три – шість місяців), а у 9,7 % випадків тривалість обстеження перевищує 18 місяців.

3. У значній кількості пацієнток з ановуляторним безпліддям (17,7 %) на попередніх етапах дослідження приділяється недостатньо уваги застосуванню відеоендоскопічних методів діагностики за наявності показань до їх використання.

4. У переважній кількості пацієнток з комбінованим ановуляторним безпліддям (65,2 %) не проводилася оцінка гормонального профілю з визначенням рівня гормонів щитоподібної залози та андрогенів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** пов'язані з проведенням проспективних досліджень ефективності сучасних методів діагностики та прогнозування перебігу СПКЯ та інших захворювань, що є причиною комбінованого ановуляторного безпліддя.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Shorakae S. Polycystic ovary syndrome: a common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about / S. Shorakae, J. Boyle, H. Teede // *Intern. Med. J.* – 2014. – Vol. 44 (8). – P. 720–726.
- Ben-Shlomo I. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? / I. Ben-Shlomo, J. S. Younis // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 669–683.
- Duncan W. C. A guide to understanding polycystic ovary syndrome (PCOS) / W. C. Duncan // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2014. – Vol. 40 (3). – P. 217–225.
- Luciano A. A. Management of female infertility from hormonal causes / A. A. Luciano, A. Lanzone, A. J. Goverde // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 123, Suppl. 2. – P. 9–17.
- Propst A. M. Evaluation and treatment of anovulatory and unexplained infertility. / A. M. Propst, G. W. Jr. Bates // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 507–519.
- Identification of factors associated with diagnostic error in primary care / S. Minue, C. Bermudez-Tamayo, A. Fernandez [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2014. – Vol. 15. – P. 92.
- The etiology of diagnostic errors: a controlled trial of system 1 versus system 2 reasoning / G. Norman, J. Sherbino, K. Dore [et al.] // *Acad. Med.* – 2014. – Vol. 89 (2). – P. 277–284.
- Ethnic differences in Rotterdam criteria and metabolic risk factors in a multiethnic group of women with PCOS studied in Denmark / D. Glinborg, H. Mumm, D. Hougaard [et al.] // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 73 (6). – P. 732–728.
- Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
- STATISTICA 10 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.statsoft.com>
- Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги № 10 «Тактика ведення жінок з безпліддям» : наказ МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20031215\\_582.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html)
- Fritz M. A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility / A. Marc Fritz, F. Leon Sperof. – LWW; 8<sup>th</sup>. 2010 – 1488 p.

Отримано 09.04.15